

Bírálat

Dr. Putz Zsuzsanna: „A glukóztolerancia és a genetikai tényezők szerepe a diabeteses kardiovaszkuláris autonóm és szenzoros neuropathia kialakulásában”

című MTA doktori értekezéséről

Bíráló: Dr. Harangi Mariann

Általános bírálat

A jelölt a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikáján végzett kutatómunkáját foglalja össze az MTA doktori értekezésében, mely a napjainkban is kiemelten fontos anyagcsere betegségnek számító diabetes mellitus neuropathiás szövődményének kialakulása terén végzett széles körű vizsgálatainak eredményeit mutatja be.

Az autonóm és a szenzoros neuropathia klinikai és prognosztikai jelentősége az elmúlt évtizedekben vált egyértelművé. Napjainkban a disztális szimmetrikus polyneuropathiát (DSPN) a diabeteses láb kialakulásának legfontosabb etiológiai tényezőjeként tartják számon. A szövődmény jelentős terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre, ezért a DSPN korai felismerése és hatékony kezelése a cukorbetegség komplex, holisztikus ellátásának alapvető eleme. A vegetatív idegrendszeri károsodás kedvezőtlen prognózisát elsősorban a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (CAN) határozza meg, amelyre jellemző a fiziológiás éjszakai szívfrekvencia- és vérnyomáscsökkenés elmaradása, valamint a vérnyomás cirkadián ritmusának megváltozása.

Az elmúlt években nemcsak a diabetes mellitus, hanem az enyhébb szénhidrátanyagcsere-zavarok népegészségügyi jelentősége is egyre nagyobb figyelmet kapott. A szakirodalomban ugyanakkor továbbra is ellentmondásosak az adatok arra vonatkozóan, hogy a praediabeteses állapotokban kimutatható-e kardiovaszkuláris autonóm, illetve szenzoros neuropathia. Dr. Putz Zsuzsanna és munkacsoportja elsőként igazolta, hogy már csökkent glukóztolerancia (IGT) esetén is kimutatható a CAN és a szenzoros neuropathia jelenléte. Eredményeik szerint a kardiovaszkuláris autonóm diszfunkcióban szenvedő betegek mintegy egynegyedében a károsodás már előrehaladott, és egyaránt érinti a paraszimpatikus és a szimpatikus idegrendszert. Kimutatták továbbá, hogy CAN fennállása esetén a 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás során az újonnan diagnosztizált hypertonia előfordulása kétszer gyakoribb volt, mint autonóm neuropathiában nem szenvedő betegek körében. Vizsgálataik azt is igazolták, hogy a vérnyomás cirkadián ritmusának beszűkülése már IGT-ben is

megfigyelhető. Eredményeik alapján ennek kialakulásában feltehetően a domináló paraszimpatikus károsodás és az ennek következtében kialakuló relatív szimpatikus túlsúly játszik meghatározó szerepet. Emellett csökkent glükóztoleranciájú egyéneknél jelentős mértékű szenzoros idegkárosodást is kimutattak, amely elsősorban a vékony, nem myelinizált idegrostokat érinti.

Klinikai tapasztalat, hogy egyes cukorbetegekben súlyos neuropathia alakul ki tartósan megfelelő anyagcsere-egyensúly mellett is, míg másokban a hosszan fennálló kedvezőtlen metabolikus állapot ellenére sem jelentkezik számottevő idegkárosodás. E jelenség hátterében elsősorban genetikai tényezők szerepe feltételezhető. Bár a diabeteses neuropathia genetikai biomarkereiről jelenleg még korlátozott ismeretek állnak rendelkezésre, a rendelkezésre álló adatok egyértelműen alátámasztják a genetikai fogékonyság szerepét, és fontos információkkal szolgálnak a szövődmény patogenetikai mechanizmusainak megértéséhez. Ugyanakkor a jelenlegi bizonyítékok még nem elegendőek, ezért a teljes exomszekvenáláson (whole exome sequencing, WES) alapuló, átfogó genetikai vizsgálatok elengedhetetlenek. Dr. Putz Zsuzsanna és munkatársai elsőként azonosítottak olyan genetikai variánsokat, amelyek befolyásolhatják a diabeteses neuropathia kialakulásának kockázatát.

Az értekezés 148 számozott oldalon számol be a jelölt legfontosabb kutatási eredményeiről, melynek megértésében 6 ábra és 25 táblázat nyújt hatékony segítséget. Az irodalomjegyzékben 313 gondosan összeállított közlemény hivatkozása szerepel. A doktori mű alapjául 16, rangos hazai és nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény szolgál, melyek közül 6 esetében a jelölt első szerzőként, 2 esetében pedig utolsó szerzőként szerepel. A jelölt emellett nagyszámú egyéb, elsősorban nemzetközi közlemény és 8 könyvfejezet szerzője, melyekre összesen 2929 független hivatkozás érkezett az értekezés bírálatának dátumáig. Hirsch indexe 18, mely utal a folyamatos és színvonalas tudományos tevékenységre.

Részletes bírálat

A jelölt a Bevezetés fejezetben 22 oldalon részletes irodalmi áttekintést nyújt a neuropathiáról mint interdiszciplináris kórképről, a diabeteses neuropathia patomechanizmusáról, ezen belül az idegszövet mikrocirkulációjának károsodásáról és a metabolikus tényezők idegszövetre gyakorolt direkt hatásairól, a diabeteses neuropathia prevalenciájáról, a szenzoros neuropathia klinikai és prognosztikus jelentőségéről, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia klinikai és prognosztikus jelentőségéről, a szívfrekvencia variabilitás prognosztikus jelentőségéről, a

neuropathia kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal való összefüggéseiről, a neuropathiáról prediabetesben, valamint a genetikai tényezők diabeteses neuropathia kialakulásában játszott potenciális szerepéről.

A Célkitűzések fejezetben 8 pontban kerültek megfogalmazásra a kutatás legfontosabb sarokpontjai, tömören és világos módon.

A Módszerek fejezet részletesen mutatja be az alkalmazott módszereket, melyek száma és sokrétűsége igen imponáló, és demonstrálja a jelölt széleskörű metodikai jártasságát az eszközös és laboratóriumi módszerek alkalmazásában. Különösen figyelemre méltó a neuropathia kimutatására alkalmazott eszközös vizsgálatok sokszínűsége, hiszen számos ritkán mért paraméter is meghatározásra került. Az alkalmazott statisztikai módszerek megfelelőek. A kutatásetikai engedélyek megfelelő módon feltüntetésre kerültek.

Az Eredmények fejezet összesen 6 alfejezetre bontva, igen részletesen foglalja össze a legfontosabb eredményeket, megfelelő minőségű ábrákkal és táblázatokkal illusztrálva azokat.

A Megbeszélés fejezet mértéktartó és kritikus módon értékeli a kapott eredményeket, jól elhelyezi azokat a szakirodalomban leírtakhoz viszonyítva, és megadja a lehetséges magyarázatokat a felvetődő további kérdésekre.

A Következtetések fejezet 17 pontban tárgyalja az új eredményeket.

Az Összefoglalás fejezet röviden, egy oldalon összegzi az elvégzett munka legfontosabb eredményeit.

Az értekezés nyelvezete olvasmányos, jól követhető, az írásmód egységes, dicséretes módon az ábrák is következetesen magyar nyelvű feliratokkal ellátottak.

Formai és tartalmi megjegyzések

A Következtetések fejezet foglalja össze, kissé terjengősen, 17 pontban az új eredményeket, melyeket Új eredmények címmel, talán kissé tömörebben lett volna célszerűbb felsorolni, igazodva a célkitűzések gondolatmenetéhez. Meg kell azonban jegyezni, hogy ez a feladat kétségtelenül nem egyszerű az elvégzett munka szerteágazó jellege és az eredmények sokszínűsége miatt.

Kérdések

1. A neuropathia irányú szűrővizsgálatok elvégzésével kapcsolatban cukorbetegség esetén világos szakmai ajánlások érhetőek el a szakirodalomban. Az IGT vagy prediabetes esetén azonban nincs ilyen ajánlás, a vizsgálatok elvégzését csak tünetes betegek esetén javasolják. Szükséges-e változtatni ezen a gyakorlaton a kapott eredmények alapján? Amennyiben igen, a nagy betegszám ismeretében szükséges-e a szűrővizsgálatok elvégzését legalább részben az alapellátás keretén belül elvégezni? Segíthetnek-e ebben az okos eszközök és a telemedicina?
2. A vérmintából meghatározható biomarkerek (metilglioxál, neuron specifikus enoláz, foszforilált neurofilament nehézlánc - pNF-H, stb...) elősegíthetik-e a neuropathia korai felismerését?
3. Tekintve a diabeteses neuropathiás szövődmények gyakoriságát és súlyos következményeit nem csak a beteg egészségi állapotára, de életminőségére is, a neuropathiás szövődmények megelőzése fontos cél kell, hogy legyen, mivel a már kialakult szövődmények, különösen a diabeteses láb kezelése igen nagy kihívást jelent, és gyakran sikertelen. Lehet-e szerepe olyan szerek alkalmazásának IGT vagy cukorbetegség esetén, melyek elsősorban az antioxidáns vagy antiinflammatorikus hatásmechanizmusuk alapján nem csak a már kialakult neuropathiás szövődmények kezelésében, hanem azon megelőzésében is hatékonyak lehetnek (pld. alfa-liponsav, metilkobalamin, acetil-L-karnitin, N-acetilcisztein, epalrestat)? El lehet-e különíteni olyan kockázati csoportot, ahol a gyakori szűrés mellett a prevenció is költséghatékony lehet?
4. Az elvégzett kutatások egyik igen érdekes eredménye a genetikai tényezők azonosítása, melyek növelik vagy éppen csökkentik a neuropathiás szövődmények kialakulásának kockázatát. Különösen érdekes a szérum progranulin szintet csökkentő genetikai variánsok neuropathia kockázatot növelő hatása. A progranulin helyreállító kezelés lehetősége már felmerült a frontotemporális demencia és más neurodegeneratív betegségek esetén. A gyógyszerfejlesztések célja a GRN gén mutációja miatt lecsökkent progranulin fehérjeszint normalizálása, a gyulladás csökkentése és az idegsejtek pusztulásának lassítása. Ennek számos elvi lehetősége szóba került, köztük egy orális kis molekula, amely gátolja a sortilin receptort, így megakadályozza a progranulin lebomlását a szervezetben. Felmerült a génterápia lehetősége, mely egyszeri, minimálisan invazív idegsebészeti beavatkozással közvetlenül az agyba juttatja a helyes

GRN gént, de folynak preklinikai vizsgálatok az autológ vérképző őssejt-génterápiával is. A monoklonális antitest latozinemab blokkolja a progranulint lebontó receptorokat, de felmerült a vér-agy gáton átjutni képes, rekombináns progranulin alkalmazhatósága is. Felmerülhet-e a csökkent progranulinszintet eredményező génvariánst hordozó betegek esetén ezen célzott terápiák alkalmazása a jövőben? Létezhet-e egyéb célzott terápiás stratégia a kapott genetikai vizsgálatok eredményeinek tükrében?

A bíráló által a legfontosabbnak tartott eredeti kutatási eredmények a következők:

1. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia már csökkent glukóztoleranciában szenvedő betegekben is előfordulhat, kifejezett mértékű is lehet, és egyaránt érintheti a paraszimpatikus és szimpatikus idegrendszert, és hozzájárulhat az IGT-ben szenvedő betegek fokozott kardiovaszkuláris veszélyeztetettségéhez.
2. A hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztek és a szívfrekvencia variabilitás értékelése csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél egyaránt alkalmasak az kardiovaszkuláris autonóm funkciózavar kimutatására.
3. Csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél jelentős fokú szenzoros károsodás is kimutatható, amely elsősorban a vékony, myelinizálatlan rostokat érinti, kialakulásában meghatározó a glukóz intolerancia jelentősége.
4. A szenzoros károsodás megítélésére használt kvantitatív tesztek közül a Neurometer segítségével meghatározott áramérzet küszöbérték meghatározás, valamint a Medoc rendszerrel végzett melegérzet meghatározás tűnik alkalmasnak a vékony rostok károsodásának a korai kimutatására. Ezen nem-invazív vizsgálómódszerek a korai idegkárosodás kimutatására használt invazív bőrbíopszia alternatívájaként szolgálhatnak.
5. Az eredmények alapján IGT-s egyéneknél a kardiovaszkuláris autonóm és a szenzoros tesztek már olyan egyének körében is kórosak lehetnek, akiknél a neuropathia klinikai tünetei nem mutathatók ki.
6. A mindennapi orvosi gyakorlatban fontos lehet, hogy disztális szimmetrikus neuropathiás tünetegyüttes jelentkezése esetén gondoljunk IGT fennállására.
7. Csökkent glukóztoleranciájú betegekben kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén a 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás során az újonnan felismert magasvérnyomás előfordulása kétszer gyakoribbnak bizonyult, mint az autonóm neuropathia mentes betegekben. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása

esetén csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében indokolt az ABPM vizsgálat elvégzése a fel nem ismert hypertoniás betegek kiszűrése céljából, illetve fordítva, hypertoniás IGT-s egyének esetében indokoltnak tűnik az autonóm funkció vizsgálata.

8. A hypertonia és az elhízás, mint hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktor, szerepet játszhat a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulásában csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében is.
9. A vérnyomás cirkadián ritmusának beszűkülése már IGT-ben szenvedő betegekben is kimutatható, adataink arra engednek következtetni, hogy kialakulásában feltehetően a domináló paraszimpatikus károsodás és a következményes relatív szimpatikus idegrendszeri túlsúly játszhat szerepet. Vélhetően ugyanezen tényezők magyarázhatják az IGT-s betegekben észlelt, az egészséges kontrollokénál magasabb, de még a normális tartományban levő átlagos vérnyomásértékeket.
10. A szenzoros neuropathia kialakulásának független prediktorai a nem diabeteses populációban az életkor, a 120' vércukorérték, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte és a testmagasság.
11. Nemzetközileg elsőként azonosítottunk teljes exom szekvenálás során olyan genetikai variánsokat, amelyek hatással lehetnek a 2-es típusú cukorbetegben a neuropathia kialakulásának kockázatára.
12. Három olyan genetikai variánst tudtunk azonosítani (az RMI2 génben az rs2032930 és rs2032931, valamint a MYBPHL génben az rs604349), amelyek a diabeteses neuropathia kialakulásának kockázatát jelentős mértékben (22-49-szeresére) növelik.
13. Tanulmányunkban sikerült azonosítani két olyan genetikai variánst (az MVB12B génben az rs917778 és az RXRA génben az rs2234753), amelyek úgy tűnik, hogy védelmet nyújthatnak a neuropathia kialakulásával szemben.
14. Az rs2032930/rs2032931 genetikai variáns a kardiovaszkuláris autonóm és szenzoros neuropathia kialakulásának nagyobb kockázatával jár. Az rs604349 genetikai variáns csak a szenzoros neuropathia kialakulását befolyásolja.
15. Az rs917778 csökkenti a szenzoros, míg a rs2234753 genetikai variáns mind a szenzoros, mind a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulásának a kockázatát csökkenti.

A bíráló egyértelműen úgy véli, hogy Dr. Putz Zsuzsanna MTA Doktori értekezése önálló eredményekkel gazdagította a tudományt, fontos új adatokkal szolgált az IGT és cukorbetegség

okozta neuropathiás szövődmények kialakulásának jobb megértéséhez. A jelölt tudományos teljesítménye minden tekintetben megfelel az MTA által támasztott követelményeknek. A jelölt utánpótlás nevelésben is eredményes, 2 PhD hallgatója fokozatot szerzett a témavezetésével, emellett jelenleg 3 további hallgató témavezetője.

A doktori értekezést nyilvános vitára bocsájtásra alkalmasnak tartom. Sikeres védelem esetén számára a MTA doktora cím odaítélését egyértelműen támogatom és javaslom.

Debrecen, 2026. július 28.

Tisztelettel:



Dr. Harangi Mariann

egyetemi tanár